Aus dem Pharmakologischen Institut und aus dem Zahnärztlichen Institut der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor des Pharmakol. Instituts: Prof. Dr. med. Otto Geßner
Direktor des zahnärztl. Instituts: Prof. Dr. med. Hans Heinroth

Über die Krampfwirkung des Pyramidons

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Erhard Henkel
Appr. Zahnarzt aus Langenbielau, Schlesien

Halle (Saale) 1937

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut und aus dem Zahnärztlichen Institut der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor des Pharmakol. Instituts: Prof. Dr. med. Otto Geßner
Direktor des zahnärztl. Instituts: Prof. Dr. med. Hans Heinroth

Über die Krampfwirkung des Pyramidons

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Erhard Henkel
Appr. Zahnarzt aus Langenbielau, Schlesien

Halle (Saale) 1937

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Berichterstatter: Dozent Dr. habil. K. Pohle

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. O. Geßner

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1937

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548112_0106

Daß Pyramidon zu den Krampfgiften gehört, ist schon sehr bald erkannt worden. Schon 1897 haben Filehne (3) und Kobert (11) die Krampfwirkung des Pyramidons am Frosch festgestellt und ausführlich beschrieben. Sie beobachteten, daß die Krämpfe zunächst klonischen Charakter haben, später aber in tonische Streckkrämpfe übergehen, mit anderen Worten, sie fanden fast das gleiche Bild wie es die Pikrotoxinvergiftung zeigt.

Die Ähnlichkeit zwischen den Krampfbildern des Pyramidons und des Pikrotoxins legt auf den ersten Blick vielleicht den Gedanken nahe, beiden Stoffen den gleichen Angriffspunkt zuzuschreiben und die ersten Wirkungen des Pyramidons in die medulla oblongata zu verlegen. Nun hat aber Starkenstein (14) vor kurzem berichtet, daß beim Frosch nach Abtrennen des Kopfes die Pyramidonkrämpfe verstärkt auftreten, während der gleiche Eingriff beim Pikrotoxin nach Versuchen von Gottlieb (5) sowie Chistoni (2) die Krämpfe umgekehrt abschwächt.

Diese Beobachtung spricht dafür, daß Pyramidon das Rückenmark in stärkerer Weise erregt als Pikrotoxin, und so ist es verständlich, daß Starkenstein (14) auf Grund seiner Wahrnehmungen dazu neigt, dem Pyramidon weniger pikrotoxin- als strychninähnliche Eigenschaften zuzuschreiben. Pyramidon und Strychnin in ihrer Krampfwirkung vollkommen gleichzustellen, dazu reichen u. E. die von ihm mitgeteilten Tatsachen noch nicht aus, denn sie gestatten keine Aussage über den feineren Wirkungsmechanismus des Pyramidons.

Unbeantwortet bleibt erstens die Fage, in welcher Weise Pyramidon das Rückenmark erregt, denn Reflexkrämpfe beweisen nach unserem Dafürhalten noch keine strychninartige Wirkung; wissen wir doch von den schönen Untersuchungen Hoffmanns (7, 8) her, daß z. B. Tetanustoxin das Rückenmark in ganz anderer Weise beeinflußt als Strychnin. Unbeantwortet bleibt zweitens die Frage, ob es sich beim unverletzten Tier wirklich um reine Rückenmarkkrämpfe handelt; denn bei unversehrtem Nervensystem könnte ja die medulla oblangata an der Entstehung der Krämpfe mit beteiligt sein, und drittens geben die Versuche Starkensteins (14) keine Auskunft darüber, wie die vom Gehirn ausgehende krampfhemmende Wirkung zustande kommt.

Um über diese Fragen weitere Klarheit zu gewinnen, wurden eigene Untersuchungen von uns in Angriff genommen, und zwar haben wir zunächst versucht den Angriffspunkt des Pyramidons im Rückenmark näher zu bestimmen, zweitens waren wir bemüht die Ursache und den Ausgangspunkt der krampfhemmenden Wirkung im Gehirn zu ermitteln, und schließlich haben wir versucht, die Frage der Mitbeteiligung des im verlängerten Mark gelegenen Krampfzentrums zu entscheiden. Unsere Versuche wurden ausschließlich an männlichen Wasserfröschen (Rana esculenta) in den Monaten November bis Januar ausgeführt.

I. Untersuchung des Rückenmarks.

Bekanntlich können Reflexkrämpfe von den verschiedensten Stellen des Reflexbogens her ausgelöst werden. Sie können auftreten sowohl bei Reizung der sensiblen zuleitenden Fasern, wie auch bei Reizung der ableitenden motorischen Fasern und ebenso können sie auch von der Umschaltestelle im Rückenmark selbst ihren Ausgang nehmen. Da nun das Rückenmark nicht nur die Eigenreflexe der Muskeln, sondern auch verschiedenartigste Fremdreflexe vermittelt, ergeben sich für jedes Krampfmittel eine erhebliche Zahl möglicher Angriffspunkte. Will man eine genaue pharmakologische Analyse vornehmen, so muß man alle diese Stellen einzeln untersuchen. Wir sind dementsprechend beim Versuch die Ursprungsstelle der Pyramidonkrämpfe festzustellen so vorgegangen, daß wir der Reihe nach alle Abschnitte des Reflexbogens einzeln geprüft haben, und zwar haben wir entsprechend der nebenstehenden Skizze folgende nervöse Elemente in Betracht gezogen:

1. Den peripheren Abschnitt des sensiblen Nerven.
2. Die Ganglienzelle des sensiblen Nerven (Spinalganglion).
3. Den zentralen Abschnitt des sensiblen Nerven.
4. Die Schaltzellen im Rückenmark.
5. Den peripheren Abschnitt der centralen Pyramidenbahnen.
6. Die motorischen Vorderhornzellen.
7. Das periphere Ende des motorischen Nerven.
8. Den Muskel sselbst.

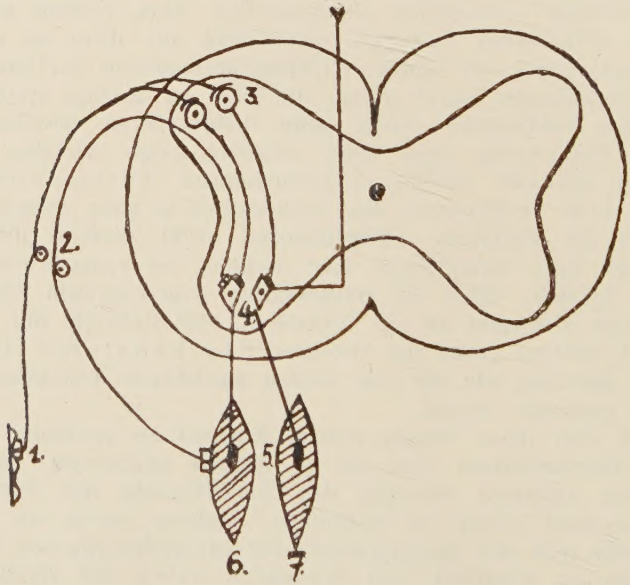

Abb. I. Verlauf der Leitungsbahnen im Rückenmark.
1. Haut und sensible Nervenendigung. 2. Spinalganglion. 3. Schaltneuron. 4. motor. Vorderhornzellen. 5. motor. Nervenendplatte. 6. Beugemuskel. 7. Streckmuskel.

Um zunächst die Frage zu entscheiden, ob die peripheren Abschnitte des Reflexbogens an der Entstehung der Krämpfe beteiligt sind, führten wir den klassischen Unterbindungsversuch von Claude Bernard (1) aus, d. h. d. h. wir haben unter Schonung des nervus ischiadicus die untere Extremität aus dem Blutkreislauf ausgeschaltet:

Der Frosch erhielt zunächst Äthernarkose, dann wurde in der Mitte des einen Oberschenkels die Haut gespalten und die beiden Muskeln ileofibularis und semimembranosus wurden auseinandergezogen, wobei der nervus ischiadicus als derber weißer Strang sichtbar wird, begleitet von der arteria femoralis, welche ihn z. T. überkreuzt. Nun schoben wir recht schonend einen Finder zwischen Nerv und Arterie ein und lösten den Nerven vorsichtig in seinem ganzen Verlauf von der Arterie ab. Dann zogen wir unter dem Nerven einen starken Seidenfaden durch, legten zwischen Faden und Nerv einen mit Ringerlösung getränkten Wattebausch und schnürten den Oberschenkel unter dem Nerv fest ab. Um den Nerven gegen Vertrocknen und gegen das schädigende Hautsekret zu schützen, wurden die beiden Enden des Wattebausches über dem Nerv zusammengeschlagen.

Hatten sich die Versuchstiere von der Operation und der Äthernarkose erholt und zeigten sie wieder normale Reflexerregbarkeit, dann gaben wir den Tieren eine kramfmachende Dosis von Pyramidon ein, und zwar erhielt eine Versuchsreihe das Gift in den Brustlymphsack, während wir bei der anderen Versuchsreihe die gleiche Dosis in den abgebundenen Oberschenkel spritzten. Der erste Versuch ist vor uns bereits von Filehne (3) angestellt worden. Er fand, daß die abgeschnürte Extremität unvermindert an den Krämpfen teilnimmt und zu dem gleichen Ergebnis kamen auch wir. Auch bei unseren Tieren war zwischen der rechten und der linken Hinterpfote kein Unterschied festzustellen. Darüber hinaus fanden wir aber weiter, daß die Krämpfe augenblichlich erlöschen, wenn man auf der Höhe der Pyramidonwirkung den Nervus ischiadicus der unterbundenen Seite durchtrennt, und so wird man wohl schließen dürfen, daß der Angriffspunkt des Pyramidons zentral vom Muskel und vom motorischen Nervenende zu suchen ist; denn, wie die eben beschriebene Versuchsanordnung zeigt, nehmen diese beiden Abschnitte einerseits an den Krämpfen teil, ohne überhaupt vom Gift umspült zu werden, und andererseits stellen sie die Krämpfe sofort ein, wenn man die Verbindung mit dem giftumspülten Zentrum unterbricht.

Filehne (3) hat allein auf Grund dieses einen Versuches die Ursprungsstelle der Pyramidonkrämpfe schon in das Rückenmark selbst verlegt, aber u. E. kann man dies nicht tun, ohne vorher noch den sensiblen Anteil des Reflexbogens zu untersuchen; denn es wäre immerhin ja möglich, daß bei dem oben beschriebenen Versuch Pyramidon überall im Körper die sensiblen Nervenendigungen bezw. Hautsinnesapparate reizt und auf diese Weise Krämpfe herbeiführt ohne das Rückenmark selbst zu erregen. Und auch diese Frage zu entscheiden, haben wir den Gegenversuch ausgeführt, d. h. wir haben

bei einer zweiten Versuchsreihe das Pyramidon nicht in den allgemeinen Kreislauf gebracht, sondern unterhalb der abgebundenen Extremität eingesprizt. Hier zeigte es sich nun, daß umgekehrt keinerlei Krämpfe auftreten, obwohl Muskel, sensible und motorische Nervenendigungen hier gleicher Weise vom Gift umspült sind und damit scheint uns der Beweis endgültig geliefert, daß keiner dieser drei Abschnitte für die Entstehung der Krämpfe in Betracht kommt.

Nachdem wir auf diese Weise auch die sensiblen Nervenendigungen ausgeschlossen hatten, prüften wir als nächsten Abschnitt das sensible Spinalganglion, und zwar benutzten wir für unsere Untersuchungen nach dem Vorgang von Houghton und Muirhead (10) das Ganglion des neunten rechten Spinalnerven, welches beim Frosch schon außerhalb des Wirbelkanals liegt, unmittelbar unter dem Querfortsatz des letzten Wirbels.

Um die Bedeutung der sensiblen Nervenzellen für die Krampfentstehung klarzustellen, haben wir, genau wie die beiden amerikanischen Forscher bei ihrem Strychninversuch, in dieser Versuchsreihe das genannte Ganglion einerseits gesondert der Einwirkung des Pyramidons ausgesetzt, andererseits isoliert entfernt, und zwar wurde in beiden Fällen am Tage vor der Operation die Verbindung zwischen Gehirn und Rückenmark mit einer Lanzette durchstochen und das Gehirn mit einem feinen Hölzchen zerstört, einmal um der Äthernarkose enthoben zu sein und gleichzeitig, um störende Reaktionen von Seiten des Gehirns auszuschalten.

Beim ersten Versuch wurde das Ganglion von vorne freigelegt. Die Bauchhöhle wurde eröffnet, die Eingeweide wurden schonend beiseite geschoben, bis der plexus ischiadicus sichtbar wurde, und dann wurde das Ganglion vorsichtig von den Kalkkonkrementen bezw. Kalkhäutchen befreit, in welche man es in der Regel eingebettet findet. Um das Ganglion gesondert untersuchen zu können, wurden dann die beiden auch zum plexus gehörigen Spinalnerven seitlich etwas abgezogen und der neunte Nerv etwa einen halben Zentimeter unterhalb der Ganglienanschwellung durchschnitten.

Ehe wir nun zur eigentlichen Pyramidonprüfung überginger, versuchten wir zunächst das Präparat durch wiederholte faradische Reizung auf eine annähernd konstante Reflexerregbarkeit einzustellen. Zu diesem Zweck wurde der zentrale Nervenstumpf, um Stromschleifen zu vermeiden, auf einen kleinen Bausch trockener Watte aufgelegt, dann wurde der Rollenabstand des Induktionsapparates festgelegt, bei dem die ersten leichten Reflexzuckungen zu beobachten waren und nun wurde mit dieser Stromstärke in Abständen von etwa drei Minuten weitergereizt. Es tritt unter diesen Bedingungen die bekannte Erscheinung der Bahnung ein, d. h. die Reflexe wurden zunehmend stärker und wir haben nun die Reizung so lange fortgesetzt bis die Bahnung sich maximal ausgeprägt zeigte. Im allgemeinen waren dazu etwa fünfzehn Reizungen erforderlich. War das Präparat soweit vorbereitet, dann wurde zunächst durch Entfernung des Herzens der Blutkreislauf aufgehoben, um das Pyramidon an Ort und Stelle festzuhalten, ferner wurde noch mehrmals elek-

trisch gereizt, um sich zu vergewissern, daß die Unterbrechung des Kreislaufs die Reflexerregbarkeit nicht beeinträchtigt hatte, und nun erst ließen wir Pyramidon auf das Ganglion selbst einwirken. Um die Umgebung dabei zu schützen, formten wir einen kleinen Kelch aus Plastilin, legten ihn so auf, daß das Ganglion genau in den Boden des Kelches zu liegen kam, und brachten nun einen kleinen mit 5 % iger Pyramidonlösung befeuchteten Wattebausch unmittelbar mit dem Ganglion in Berührung. Wurde nun in gleichen Zeiträumen und mit gleichem Rollenabstand elektrisch weitergereizt, so zeigten sich die Reflexe in keiner Weise verändert, sie waren in der nächsten halben Stunde weder gesteigert noch abgeschwächt, so daß sich also auf diese Weise kein Anhaltspunkt ergab, daß Pyramidon in irgendeiner Form auf das Spinalganglion einwirkt.

Um dieses Ergebnis ganz sicher zu stellen, haben wir aber auch noch den Gegenversuch ausgeführt, d. h. vor der Pyramidoneinwirkung das Ganglion entfernt. Die Freilegung des Operationsgebietes erfolgte in diesem Falle vom Rücken aus. Die Haut wurde in der Mittellinie durchtrennt und zunächst die Muskulatur vom unteren Ende der Wirbelsäule abpräpariert, und mit Klammern abgezogen. Darauf haben wir mit Hilfe einer rotierenden, gezähnten Stahlscheibe, welche von einer zahnärztlichen Bohrmaschine aus getrieben wurde, die vier unteren Wirbelbögen dicht an der Ansatzstelle beiderseits vom Wirbelkörper abgetrennt, und zwar wurden sie erst angesägt und dann die Verbindung mit flachgestellter Schere vollkommen durchschnitten. Die durchtrennten Knochenspangen wurden abgehoben und der freigelegte Teil des Rückenmarks vorsichtig von Kalkkonkrementen und von den einhüllenden Häuten befreit. Damit war die zentrale Austrittstelle des neunten Spinalnerven an sich bloßgelegt, aber das ihm zugeordnete Spinalganglion liegt, wie bereits betont, beim Frosch schon außerhalb des Wirbelkanals, und so waren wir gezwungen auch noch das Steißbein zu entfernen. Es wurde mit der Pinzette leicht angehoben und aus seiner Umgebung vom distalen Ende aus vorsichtig herausgelöst, indem die Verbindung mit den Weichteilen, immer dicht an der Unterseite des Knochens entlang, durchtrennt wurde. Schiebt man die Muskeln etwas beiseite, so tritt der ganze plexus ischiadicus mit seinen drei Spinalnerven zutage. Wir wählten wieder den neunten aus und extirpierten diesmal das Ganglion, dessen Anschwellung deutlich erkennbar war. Trotzdem die Operation naturgemäß eingreifend war, hielt sich der Blutverlust in durchaus erträglichen Grenzen.

Die Untersuchung geschah wieder in ganz ähnlicher Weise wie bei dem vorstehend geschilderten Versuch, nur wurden diesesmal die Elektroden nicht unterhalb des Ganglions sondern oberhalb angelegt, d. h. die sensible Nervenzelle war aus dem Reflexbogen ausgeschaltet. Durch wiederholte faradische Reizung wurde das Präparat zunächst wieder auf eine annähernd gleichmäßige Reflextätigkeit eingestellt, dann, wenn die Bahnung eine vollständige war, wurde Pyramidon in den allgemeinen Kreislauf eingebracht (Brustlymphsack), und nun wurde geprüft, ob sich tetanische Krämpfe von dem neunten

Spinalnerven aus, trotz des fehlenden Spinalganglions, genau in der gleichen Weise auslösen ließen wie von anderen unversehrten Nerven aus. In der Tat war das ganz eindeutig der Fall. Es zeigte sich nämlich, daß kurze Zeit nach dem Einspritzen stets ein Stadium durchlaufen wurde in welchem zwar allgemeine sensible Reize noch nicht zu Krämpfen führten, dagegen löste die elektrische Reizung des ganglionfreien Nerven in der Phase schon den Tetanus aus. Später ließ sich dann von jeder beliebigen Hautstelle aus Tetanus erzeugen, aber auch hier war der Einfluß des operierten Nerven noch deutlich, reizte man nämlich in den anfallsfreien Pausen, so erhielt man auch dann vom neunten Nerven allgemeine Kontraktionen.

Dieses Ergebnis im Zusammenhang mit dem Ausfall des vorigen Versuches betrachtet zeigt, daß das Spinalganglion für die Entstehung der Krämpfe nicht notwendig ist, und so wird man wohl schließen dürfen, daß der Angriffspunkt des Pyramidons im Rückenmark selbst liegt.

Und nun innerhalb des Zentralorgans selbst den Ausgangspunkt der Pyramidonkrämpfe noch genauer festzulegen, haben wir anschließend auch noch das Rückenmark in seiner gesamten Länge freigelegt und Pyramidon örtlich aufgebracht, wie das bei ihren Strychninversuchen Houghton und Muirhead (10) ebenfalls bereits getan haben. Zu diesem Zweck wurde am Vortage wieder das Gehirn vom übrigen Nervensystem abgetrennt und mit einem Hölzchen zerstört, um ein reines Rückenmarkpräparat zu gewinnen; dann wurde am nächsten Tage genau wie im eben geschilderten Versuch, das Rükkenmark bloßgelegt, nur wurde dieses Mal die Wirbelsäule in ihrer ganzen Länge von der Muskulatur befreit und sämtliche Wirbelbögen angesägt bzw. durchgeschnitten, sodaß beim Abheben des deckenden Knochengerüstes das in seine Hüllen eingebettete Rückenmark vom Hals bis zur cauda equina sichtbar war.

Ehe wir nun zum eigentlichen Versuch übergingen, warteten wir zunächst zwei Tage ab, um dem Rückenmark eine gewisse Erholung zu gönnen, wobei ein mit Ringerlösung getränkter Wattebausch auf das Organ gelegt und die Haut mit ein paar Nähten einstweilig verschlossen wurde. Dann wurde das Rückenmark von neuem aufgedeckt, Hüllen und Kalkablagerungen wurden sorgfältig beseitigt und wenn die Reinigung beendigt war, brachten wir den Blutkreislauf durch Entfernung des Herzens zum Erliegen. Auf das freigelegte Rückenmark haben wir nun unmittelbar einen mit Pyramidon getränkten Wattebausch aufgebracht, und zwar haben wir in zwei Versuchsreihen das Krampfgift einmal auf den Halsteil des Organs einwirken lassen in der Höhe des zweiten Spinalnerven, einmal auf den Lendenteil in der Höhe des siebenten. Um eine Ausbreitung des Pyramidons auf benachbarte Rückenmarkabschnitte zu vermeiden, haben wir dabei im ersten Fall durch Tieflagerung des Kopfes, im zweiten Fall durch Tieflagerung des Beckens ein Absickern der Lösung zu verhindern gesucht.

Beide Versuchsreihen zeigten grundsätzlich etwa das gleiche Ergebnis, d. h. in beiden Fällen kam es zu einer sensiblen Überer-

regbarkeit, die örtlich beschränkt blieb. Während bei Vergiftung des Gesamttieres eine Reflexübererregbarkeit sich ausbildet, welche das ganze Organ in Mitleidenschaft zieht und welche dazu führt, daß man von jeder beliebigen Hautstelle aus reflektorisch durch Reizung die gesamte Muskulatur des Körpers in Krämpfe versetzen kann, entwikkelte sich bei der hier gewählten Versuchsanordnung nur eine örtliche Krampfbereitschaft. War der Wattebausch auf das Halsmark gelegt worden, so ließen sich nur bei Reizung der dort eintretenden sensiblen Nerven allgemeine Streckkrämpfe auslösen, befand sich der Wattebausch dagegen auf dem Lendenmark, so konnte man nur von den Hinterpfoten aus Tetanus hervorrufen. Reizung derjenigen Nerven, welche in unvergiftete Rückenmarkabschnitte einmündeten, führte dagegen in beiden Fällen immer nur zu normalen, d. h. weder gesteigerten noch örtlich ausgebreiteten Reflexen.

Mit der Klarstellung dieses Sachverhaltes ist u. E. der Beweis erbracht, daß die Krämpfe nicht von den motorischen, sondern von den sensiblen Elementen des Rückenmarks ihren Ausgang nehmen, denn wie der Versuch zeigt, ist die Entstehung von Krämpfen nicht an die Vergiftung der Vorderhornzellen gebunden. Wäre dies der Fall, dann hätten wir örtlich begrenzte Krämpfe zu erwarten, die je nach der Aufbringung des Giftes auf Hals- oder Lendenmark sich nur auf Vorder- oder Hinterpfoten beschränkten, in Wirklichkeit finden wir aber auf die Gesamtmuskulatur ausgebreitete allgemeine Krämpfe, die umgekehrt in deutlicher Abhängigkeit vom sensiblen Apparat stehen: werden die sensiblen Elemente vergiftet, so führt ihre Reizung unweigerlich zu Krämpfen, selbst dort wo die motorischen Vorderhornzellen garnicht unter der Einwirkung des Pyramidons stehen, bleiben sie aber unvergiftet, so ist ihre Reizung ohne jeden Erfolg, selbst wenn sie mit motorischen Vorderhornzellen in Verbindung stehen, welche dem Einfluß des Pyramidons ausgesetzt sind; mit anderen Worten eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Vergiftung und Vorderhornzellen besteht nicht, und so hat man wohl das Recht, die motorischen Neuronen des Rückenmarks auszuschließen.

Der Ausfall der Versuche erlaubt aber noch mehr, er gestattet darüber hinaus auch noch die Pyramidenbahnen aus der Reihe der möglichen Angriffspunkte zu streichen, deren Fasern bekanntlich das Rückenmark in seiner ganzen Länge durchziehen. Beweisend sind in dieser Richtung allerdings weniger die Halsmark- als die Lendenmarkversuche. Wird das Pyramidon auf das Halsmark aufgebracht, so werden die Pyramidenbahnen in ihrer Gesamtheit betroffen, und es läßt sich schwer entscheiden, ob die allgemeinen Krämpfe auf die Reizung dieser Bahnen oder auf die Reizung der sensiblen Elemente zu beziehen sind. Wird dagegen allein das Lendenmark vergiftet, so wird nur noch ein kleiner Teil der Pyramidenbahnen vom Pyramidon erreicht und von hier ausgelöste Krämpfe müßten demnach auf die Hinterpfoten beschränkt bleiben. Wie oben geschildert, ist das nicht der Fall und so scheiden auch die Pyramidenbahnen aus der Erörterung aus.

Mit dieser Feststellung schrumpft die Zahl der möglichen Angriffspunkte auf zwei zusammen, und es bleibt jetzt nur noch unentschieden, ob Pyramidon auf das Schaltneuron selbst oder auf die zentralen Endigungen des sensiblen Nerven einwirkt. Hier die letzte Entscheidung zu treffen, ist nicht ganz einfach, ist es doch beim Strychnin auch erst Hoffmann (7, 8) im Jahre 1927 geglückt, die Frage zu klären. Dieser Forscher beschränkte sich von vornherein ganz auf die Untersuchung der Eigen-Reflexe, welche sich gegenüber den Fremdreflexen bekanntlich dadurch auszeichnen, daß in ihrer Bahn die Schaltneurone fehlen. Er prüfte ihre Muskelaktionsströme im Vibrationsversuche, stellte dabei fest, daß Strychnin die Eigenreflexe ganz unberührt läßt, und lieferte auf diese Weise den Beweis, daß die Strychninwirkung an die Gegenwart von Schaltneuronen gebunden ist. Ältere klinische Beobachtungen von Sternberg (1), Honigmann (9) und Rosolino (12) erfuhren damit eine experimentelle Bestätigung, und so ist für das Strychnin selbst die Frage jetzt endgültig beantwortet.

Wir haben nun versucht, in ganz ähnlicher Weise auch beim Pyramidon die Entscheidung herbeizuführen, indem wir bei vergifteten Fröschen den rechten musculus gastrocnemius freilegten und einmal Fremdreflexe von der Haut, einmal Eigenreflexe vom Muskel aus auslösten, aber die Ergebnisse waren nicht eindeutig. Wir hatten zwar bei manchen Tieren den Eindruck, daß vom Muskel aus sich Krämpfe nicht hervorrufen ließen, aber bekanntlich ist es schon beim normalen Frosch schwer, einen Patellarreflex zu erhalten, und andererseits ließen sich tatsächlich bei einigen Pyramidonfröschen auch vom Muskel aus Krämpfe erzwingen, und so möchten wir aus unseren Versuchen keine bindenden Schlüsse ziehen.

Bei der großen Ähnlichkeit in der Rückenmarkwirkung von Strychnin und Pyramidon scheint es uns im ganzen aber doch wahrscheinlich, daß auch Pyramidon am Schaltneuron angreift; denn wenn man den Ablauf der Vergiftung verfolgt, so ist die Übereinstimmung tatsächlich eine vollkommene. Genau wie man nach Einspritzen von Strychnin drei Phasen unterscheiden kann, nämlich Krämpfe-Lähmung-Krämpfe, so beobachtet man auch nach Pyramidon einen dreimaligen Wechsel, und genau wie man bei Strychnin die bekannte Reflexumkehr nach Sherrington findet, so ist diese Erscheinung auch bei Pyramidon festzustellen, und so scheint uns, so weit das Rückenmark in Frage steht, die Ansicht Starkensteins (14) tatsächlich vertretbar.

II. Untersuchung des Gehirns

Nachdem der Angriffspunkt des Pyramidons im Rückenmark feststand, haben wir uns weiter die Frage vorgelegt, ob die Rückenmarkskrämpfe bei erhaltenem Gehirn von höheren Zentren aus beeinflußt werden. In dieser Absicht haben wir uns einerseits bemüht, den bereits von Starkenstein (14) beobachteten hemmenden

Einfluß des Gehirns weiter aufzuklären, andererseits haben wir festzustellen versucht, ob nicht gleichzeitig auch von dem sogenannten „Krampfzentrum", welches beim Frosch bekanntlich im hinteren Ende der Rautengrube liegt (Heubel [6], Gottlieb [5]), dem Rückenmark fördernde Impulse zufließen.

Um zunächst den Ursprung der hemmenden Fasern zu ermitteln, untersuchten wir vergleichend die Krampfwirkung des Pyramidons einmal bei normalen Großhirnfröschen und das andere Mal bei Oblongata- und Rückenmarktieren, d. h. bei operierten Fröschen, denen vor der Prüfung entweder das Vor- und Mittelhirn, oder das Gesamthirn entfernt worden war.

Die Abtragung des Großhirns gestaltete sich dabei folgendermaßen: in Äthernarkose wird ein Hautschnitt gelegt, welcher medial vom linken Trommelfell am Auge und hinter den Nasenlöchern vorbei bogenförmig zum Trommelfell der rechten Seite führte. Dann wurde der Hautlappen zurückgeschlagen und das freiliegende Schädeldach mit einem Thermokauter vorsichtig durchtrennt, ungefähr in Höhe der Frontallinie, welche man sich durch die beiden hinteren Augenränder gelegt denken kann. Sobald der Knochen oberflächlich verkohlt war, wurde mit der Schere ein Spalt geschnitten, dann wurde der Thermokauter auf ganz schwache Glut gestellt, kurz in die Schädelhöhle eingeführt und die unmittelbar unter der Öffnung liegenden Sehhügel wurden zerstört, wobei die Verschorfung des Gewebes größere Blutungen verhinderte. Ist dieser Eingriff vollständig gelungen, so führt er naturgemäß zur Abtrennung des Großhirns von der medulla oblongata und davon überzeugten wir uns am nächsten Tage, indem wir das Verhalten der Tiere prüften. Regelmäßige Atmung und das Nichtertragen der Rückenlage galten uns dabei als Beweise, daß die oblongata nicht geschädigt war, umgekehrt zogen wir aus dem Fehlen aller willkürlichen Eigenbewegungen und aus dem Vorhandensein des Goltzschen Quakreflexes den Schluß, daß die Unterbrechung geglückt war.

Ein ähnliches Verfahren wählten wir auch zur Abtrennung der medulla oblongata vom Rückenmark. Auch hier wurde zunächst ein Hautlappen gebildet, dann suchten wir die zwischen Hinterhaupt und Atlas liegende Einsenkung auf, welche sich leicht durch Abtasten feststellen läßt, und durchstachen hier die Verbindung zwischen der medulla oblongata und Halsmark mit einer spitzen Lanzette, wobei wir bestrebt waren, durch leichtes Einwinkeln nach beiden Seiten die völlige Durchtrennung sicher zu stellen. Wir betrachteten den Eingriff als geglückt, wenn die Tiere am nächsten Tage Rückenlage ertrugen und sogenanntes Krampfatmen zeigten, d. h. nur gelegentliche unregelmäßige Atemzüge, wie sie auch das Rückenmark allein in Gang zu halten vermag.

In drei Versuchsreihen erhielten nun einerseits normale Großhirnfrösche, andererseits operierte Oblongata- bzw. Rückenmarktiere steigende Gaben von Pyramidon in den Brustlymphsack eingespritzt, und zwar wurde jede Gabe an vier Tieren geprüft und die Prozentzahlen der mit Krampf reagierenden Tiere ermittelt. Das Ergebnis veranschaulicht die folgende Tabelle I.

Tabelle I.

Prozentzahl der mit Krampf reagierenden Tiere.

mg Pyramidon /75 g Tier	1. Großhirntier (normal)	2. Oblongatatier	3. Rückenmarktier
10	0 %	50 %	25 %
20	0 %	100 %	100 %
30	50 %		
40	100 %		

Wie ein Vergleich der Spalten 1 und 3 zeigt, bestätigen unsere Versuche zunächst die Beobachtung Starkensteins (14), daß Dekapitation den Ausbruch der Krämpfe erleichtert. Wir fanden nämlich, daß bei erhaltenem Gehirn 40 mg 75 g Tier notwendig sind, um in allen Fällen Krämpfe auszulösen, während bei Rückenmarkfröschen tatsächlich schon 20 mg genügten. Darüber hinaus aber stellten wir weiterhin fest, daß die Enthemmung der Krämpfe auch bei den Oblongatafröschen bereits eine vollständige ist. Wie Spalte 2 erkennen läßt, reichen auch hier schon 20 mg aus, um bei sämtlichen Tieren Krämpfe zu erzeugen, und so erlauben unsere Versuche die Lage des hemmenden Apparates etwas genauer festzulegen, er ist nach diesem Befund im Großhirn oder im Sehhügel zu suchen.

Ungeklärt bleibt zunächst, wie die Hemmung eigentlich zustande kommt. Starkenstein (14) neigt dazu, eine lähmende Wirkung des Pyramidons anzunehmen, aber u. E. muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß es sich um eine erregende Wirkung handelt, welche irgendein hemmendes Zentrum trifft, oder daß überhaupt ein physiologischer Vorgang vorliegt, welcher ohne jede Mitwirkung des Pyramidons vor sich geht. Um hier größere Klarheit zu gewinnen, haben wir den eben geschilderten Versuch nochmals in genau der gleichen Anordnung wiederholt, nur spritzten wir anstelle des Pyramidons Strychninnitrat in 0,01 %iger Lösung.

Tabelle II.

Prozentzahl der mit Krampf reagierenden Tiere.

mg Strychnin /75 g Tier	1. Großhirntier (normal)	2. Oblongatatier	3. Rückenmarktier
0,01	0 %	0 %	0 %
0,02	0 %	75 %	50 %
0,03	75 %	100 %	100 %
0,04	100 %		
0,05	100 %		

Bei dieser vergleichenden Prüfung stellte sich nun heraus, daß Strychnin sich nicht wesentlich anders verhält als Pyramidon. Wie die zweite Tabelle zeigt, sind die Erscheinungen beim Strychnin-

krampf zwar nicht ganz so deutlich ausgeprägt, aber auch hier tritt eine Enthemmung ein, wenn man das Gehirn vom Rückenmark abtrennt, und auch hier geht der hemmende Einfluß vom Großhirn oder vom Sehhügel aus. Es ist also keineswegs das Pyramidon allein, welches diese Besonderheit zeigt, und so scheint es uns zweifelhaft, ob man die Krampfhemmung im Sinne einer lähmenden Pyramidonwirkung ausdeuten darf. Da im Sehhügel nach Setschenow (13) beim Frosch ein besonderes Hemmungszentrum vorhanden ist, so ist es unserer Meinung nach näher liegend, — wenn man nicht überhaupt in der ganzen Erscheinung einen physiologischen Vorgang sehen will — eine erregende Wirkung des Pyramidons anzunehmen und dafür spricht sicherlich auch das gleiche Verhalten des Strychnins.

Nachdem diese Frage soweit geklärt war, haben wir zum Schluß noch zu entscheiden versucht, ob das im hinteren Ende der Rautengrube gelegene sogenannte Krampfzentrum mit ergriffen wird, wenn das Rückenmark Pyramidonkrämpfe zeigt. U. E. nach ist das außerordentlich wahrscheinlich. Betrachten wir zunächst das äußere Bild des Anfalls, so spricht für eine solche Mitbeteiligung schon der klonische Beginn der Krämpfe, ist doch den ersten Untersuchern Filehne (3) und Kobert (11) bereits aufgefallen, daß die Krämpfe pikrotoxinartigen Charakter zeigen. Ferner haben wir uns wiederholt davon überzeugen können, daß zu Beginn der Krämpfe die Reflexerregbarkeit nicht gesteigert, sondern umgekehrt herabgesetzt, ja aufgehoben ist. Auch dies steht im schroffen Gegensatz zum Bild eines reinen Strychninkrampfes, und da jede Reizung des Krampfzentrums bekanntlich zu einer derartigen Reflexhemmung führt, so möchten wir das ebenfalls als Anzeichen dafür werten, daß Pyramidon die Oblongata in Mitleidenschaft zieht. Und drittens läßt sich auch unmittelbar zeigen, daß das äußere Bild des Krampfes sich ändert, wenn man die Oblongata völlig abtrennt. Da das Krampfzentrum nach Heubel (6) häufig 1—2 mm über das hintere Ende der Rautengrube hinausreicht, so genügt es allerdings nicht, daß man einfach den Kopf abschneidet oder in der üblichen Weise durch Einstechen zwischen Hinterhaupt und Atlas die Verbindung zum Hirn unterbricht. Man muß vielmehr etwas tiefer durchtrennen, und das haben wir in der Weise erreicht, daß wir nicht oberhalb des Atlas einstachen, sondern unterhalb zwischen Atlas und Epistropheus. Wir suchten zunächst die Hinterhauptsgrube auf, dann gingen wir mit der Lanzette ein Stück zurück bis zur nächsten Vertiefung, und sticht man nun hier ein, so kann man das Krampfzentrum leicht restlos entfernen, ohne das Halsmark mit der Abgangsstelle des nervus brachialis zu beschädigen. Die höher gelegenen Hirnteile wurden wieder mit einem feinen Holzstäbchen zerstört, und wenn man am nächsten Tage derart vorbehandelten Tieren Pyramidon einspritzt, so verläuft der Krampf tatsächlich ganz anders. Nicht nur der Schrei unterbleibt und die klonischen Zuckungen fallen fort, sondern auch die Drehbewegungen, das Überschlagen und die anfängliche Reflexherabsetzung, und damit scheint uns ein einwandfreier Beweis erbracht, daß Pyramidon auch das Krampfzentrum erfaßt.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß Pyramidon als Krampfgift drei ganz verschiedene Angriffspunkte besitzt. Es wirkt erstens auf das Mittelhirn, zweitens auf das Nachhirn und drittens auf das Rückenmark, und zwar hat es den Anschein, als ob Pyramidon diese Stellen immer zuerst erregt und dann lähmt, indem es von oben nach unten sich allmählich immer weiter über das Nervensystem ausbreitet und die einzelnen Abschnitte in der Reihenfolge ihrer Aufzählung nacheinander ergreift. Für diese Annahme spricht, daß die hemmende Wirkung des Mittelhirns immer zuerst in Erscheinung tritt. Erst wenn sie erlahmt, kommt es zum Ausbruch klonischer Krämpfe, was den Übergang der Vergiftung auf das Nachhirn anzeigt, aber auch die Erregung des Krampfzentrums hält nicht unbegrenzt an, und so gewinnt schließlich das Rückenmark die Oberhand. Die klonischen Krämpfe gehen über in tonische Streckkrämpfe, die längere Zeit bestehen bleiben, bis als letzter Abschnitt auch noch das Rückenmark der Lähmung erliegt. Wir sehen also eine Folge von Erregungen und Lähmungen, aber die Erregung ist in jedem Falle das erste und für die äußere Wirkung ausschlaggebende, und so können wir Starkenstein (14) nicht beipflichten, welcher alle Pyramidonwirkungen primär als Lähmungen aufgefaßt wissen will.

Zusammenfassung

Untersucht man die Krampfwirkung des Pyramidons am Frosch in der Weise, daß man gesondert die einzelnen Abschnitte des Nervensystems prüft, so findet man drei verschiedene Angriffspunkte.

Pyramidon wirkt:

1. Im Mittelhirn auf ein Hemmungszentrum, welches zu Beginn der Vergiftung den Ausbruch von Krämpfen hinauszögert.
2. Im verlängerten Mark auf das Heubelsche (6) Krampfzentrum, welches die klonische erste Phase des Krampfes auslöst.
3. Im Rückenmark auf die sogenannten Schaltzellen, welche die tonische zweite Phase dem Krampfes herbeiführen. Sie sind wahrscheinlich die einzigen Elemente des Reflexbogens, die vom Pyramidon erfaßt werden.

Alle drei Angriffspunkte werden zuerst erregt und dann gelähmt, und zwar vermutlich in der Reihenfolge ihrer Aufzählung, und so vereinigt Pyramidon in sich sowohl die Krampfwirkungen des Pikrotoxins wie des Strychnins.

Zum Schluß spreche ich Herrn Doz. Dr. habil. Pohle für Überlassung der vorliegenden Arbeit sowie für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche meinen aufrichtigen Dank aus.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. Geßner für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse und für die mir in bereitwilliger Weise zur Verfügung gestellten Hilfsmittel des Pharmakologischen Instituts.

Herrn Professor Dr. Heinroth danke ich für die mir in entgegenkommender Weise zur Durchführung der Versuche überlassene Bohrmaschine und Arbeitsgelegenheit im Zahnärztlichen Institut

SCHRIFTENVERZEICHNIS

1. Claude Bernard: Lecons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris 1857.
2. Chistoni: Archivo di Farmac. sperim. Bd. 12, S. 385, 1912.
3. Filehne, W.: „Das Pyramidon", Ztschr. f. klin. Med. Bd. 32, S. 569, 1897.
4. Goltz: „Beitrag z. Lehre v. d. Funktionen d. Nervenzentren d. Frosches." Berlin 1869.
5. Gottlieb, R.: „Studien über die Wirkung d. Pikrotoxins." Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 30, S. 31. 1892.
6. Heubel, E.: Arch. f. ges. Physiologie. Bd. 9. S. 263. 1874.
7. Hoffmann, P.: „Das Verhalten der Eigenreflexe unter der Wirkung von Strychnin und Tetanustoxin." Ztschr. f. Biologie. Bd. 86. S. 39. 1927.
8. Hoffmann, P.: „Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe." Ergebnisse d. Physiologie. Bd. 36. S. 15. 1934.
9. Honigmann: „Beitrag zur Kenntnis der Strychninvergiftung." Dtsch. Med. Wochenschrft. 1889. S. 435.
10. Houghton u. Muirhead: „Ein Beitrag zum Studium des Strychnin-Tetanus." Med. news. 1895.
11. Kobert: „Beiträge zur Kenntnis einiger Pyrazolonderivate." Ztschr. f. klin. Med. Bd. 62. S. 79. 1907.
12. Rosolino: „Gekreuzter Aduktorenreflex." Minerv. medic. 1930.
13. Setschenow: Physiol. Studien über die Hemmmungsmechanismen für die Reflexe. Berlin 1863.
14. Starkenstein, E.; Hendrych, F. u. Escobar-Bordoy, I.: „Zur experimentellen Analyse der Pyramidonwirkung". Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 176. S. 486. 1934.
15. Sternberg, M.: „Die Sehnenreflexe und ihre Bedeutung für die Pathologie des Nervensystems". Leipzig u. Wien, Franz Deuticke. 1893.

LEBENSLAUF

Am 23. Oktober 1912 wurde ich, Erhard Henkel, in Langenbielau (Schlesien) als Sohn des Kaufmanns Paul Henkel und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Volkmann geboren. Ich besuchte die katholische Volksschule und bis zur Obersekundareife das Städtische Reformrealgymnasium in Langenbielau. Anschließend ging ich an das Staatliche Reformrealgymnasium in Reichenbach (Schles.) und legte dort Ostern 1931 die Reifeprüfung ab. In Breslau begann ich dann das Studium der Zahnmedizin. Vom November 1932 ab besuchte ich die Universität Halle und legte hier im Herbst 1933 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Für das Wintersemester 1933/34 ließ ich mich beurlauben und meldete mich zum Freiwilligen Arbeitsdienst. Vom Sommersemester 1934 ab besuchte ich wieder die Martin-Luther-Universität in Halle und bestand hier am 8. Juni 1936 das zahnärztliche Staatsexamen. Meine Approbation erhielt ich am 10. Juli 1936 von Berlin. Im Sommer 1936 war ich in der zahnärztlichen Praxis als Vertreter tätig, und vom 1. Oktober 1936 bis 15. März 1937 arbeitete ich im Pharmakologischen Institut der Martin-Luther-Universität zu Halle an meiner Doktorarbeit.

Meine Lehrer waren in Halle: die Herren Professoren Geheimrat Abderhalden, Brandt, Eckert-Möbius, Eisler, Grunke, H. Heinroth, O. Heinroth, Hett, Hoffmann, Lehnerdt, Litzner, Pohle, Sowade, Stieve, Vahlen, Geheimrat Vorländer, Walcher, Weihrauch, Wätjen; in Breslau: die Herren Professoren Biltz, v. Eggeling, Fuchs, Greve, Heidsieck, Hübner, Kuhlenbeck, Lange, Schäfer.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Str. 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen